

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 31 MAY 2000

WIPO

PCT

EP 00/4431 **Bescheinigung**

L

Die Bayer AG in Leverkusen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Substituierte Phenylcyclohexancarbonsäurebenzylamid
(Adenosinaufnahmeeinhibitoren)"

am 29. Mai 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 21. März 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Dzierzon

Aktenzeichen: 199 24 819.2

Substituierte Phenylcyclohexancarbonsäurebenzylamide (Adenosinaufnahmeinhibitoren)

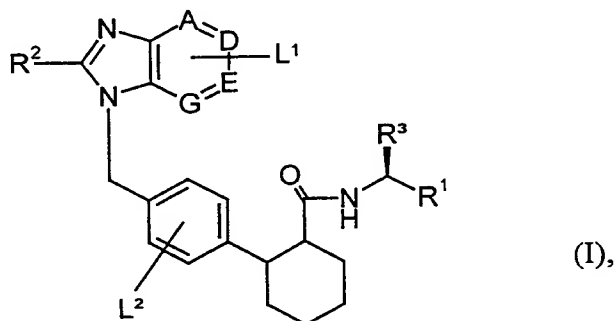
Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide,
5 ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, z.B. zur akuten und chronischen Behandlung von ischämischen Erkrankungen.

10 Adenosin ist ein endogener Effektor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung wie z.B. bei Ischämie. Adenosin ist ein stark wirksamer lokaler Vasodilatator. Es verstärkt das ischaemische "preconditioning" (R. Strasser, A. Vogt, W. Scharper, Z. Kardiologie 85, 1996, 79-89) und es kann das Wachstum von von Kollateralgefäßen fördern. Es wird unter hypoxischen Bedingungen z.B. bei kardialen oder
15 peripheren Verschußkrankheiten freigesetzt (W. Makarewicz "Purine and Pyrimidine Metabolism in Man", Plenum Press New York, 11, 1998, 351-357). Daher schützt Adenosin vor den Folgen Ischaemie bedingter Erkrankungen, z.B. indem es die koronare oder periphere Durchblutung durch Vasodilatation steigert, die Thombozytenaggregation inhibiert, und die Angiogenese stimuliert. Der Vorteil der
20 Adenosinaufnahme-Hemmer gegenüber systemisch verabreichtem Adenosin liegt in der Ischämieselektivität. Systemisch verabreichtes Adenosin führt zu einer starken allgemeinen häufig unerwünschten Blutdrucksenkung. Der Adenosinaufnahmeinhibitor verstärkt die Wirkung des lokal durch die Ischämie entstandenen Adenosins und dilatiert daher nur die Gefäße in den ischämischen Bereichen. Auch hier verstärken
25 Adenosinaufnahme-Hemmer die Wirkungen von Adenosin und können durch orale oder intravanöse Applikation zur Vorbeugung und Therapie von ischämischen Erkrankungen, z.B. der koronaren Herzkrankheit, der stabilen und instabilen Angina pectoris, von peripheren und arteriellen Verschußkrankheiten, von thrombotischem Gefäßverschluß, Myocard-Infarkt und Reperfusionsschäden eingesetzt werden.
30 Außerdem sind sie durch ihr Potential, die Angiogenese zu verstärken, besonders für eine dauerhafte Therapie aller Verschußkrankheiten geeignet.

Adenosinaufnahme-Hemmer können auch zur Potenzierung der Wirkung von Nukleobase-, Nukleosid- oder Nukleotid-Antimetaboliten in der chemotherapeutischen Behandlung von Krebs und in der antiviralen (z.B. HIV) Chemotherapie eingesetzt werden.

Aus EP-A-0 611 767 und EP-A-725 064 sind Phenylcyclohexylcarbonsäureamide bekannt, die zur Behandlung von Atherosklerose bzw. Restenose eingesetzt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und für CH-Gruppen oder Stickstoffatome stehen,

L¹ und L² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl stehen,

R¹ für die CH₂-OH-Gruppe steht, oder
für einen Rest der Formel CO-NR⁴R⁵ steht,

worin

5 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

10 R^2 für (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht,
für (C_1-C_8) -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist,
für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 4- bis 8-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder
15 für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

20 wobei (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_8) -Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 4- bis 8-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls (C_1-C_8) -Alkyl, das durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 4- bis 8-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch
25 einen Rest der Formel $-NR^8R^9$ substituiert sind,

worin

30 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten,

oder

5

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR^{10} enthalten kann,

10

worin

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten,

15

und

R^3 für einen Phenyl-, Naphthyl-, Pyrimidinyl-, Pyridyl-, Furyl- oder Thienylring steht, wobei die Ringe gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy oder (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20

und deren Salze.

25

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

10 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl etc. stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 bzw. 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃).

15 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl etc., das durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, und das durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel -NR⁸R⁹ substituiert ist, steht beispielsweise für 1,3-Dihydroxy-prop-2-oxy-methyl, 2-Hydroxy-ethoxy-methyl, 2-Hydroxy-prop-1-oxy-methyl, 3-Hydroxy-prop-1-oxy-methyl, Morpholin-4-yl-methyl, Piperidin-1-yl-methyl, 2-Amino-ethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, oder Diethylamino-methyl.

20 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl etc., das durch einen Rest NR⁶ unterbrochen ist, und das gegebenenfalls durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel -NR⁸R⁹ substituiert ist, steht beispielsweise für N-(2-Hydroxy-ethyl)-aminomethyl, N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-aminomethyl oder N, N-Bis-(2-Hydroxy-ethyl)-aminomethyl.

30 Hydroxy-(C₁-C₆)-Alkyl oder Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Hydroxymethyl, 2-Hydroxy-ethyl, 2-Hydroxy-prop-1-yl, 3-Hydroxy-

prop-1-yl, 3-Hydroxy-prop-2-yl, 2-Hydroxy-but-1-yl, 5-Hydroxy-pent-1-yl, und 6-Hydroxy-hex-1-yl. Bevorzugt ist 2-Hydroxy-ethyl.

5 (C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃).

10 (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und tert.Butoxy-carbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C₁-C₄). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃).

20 (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl etc. stehen im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

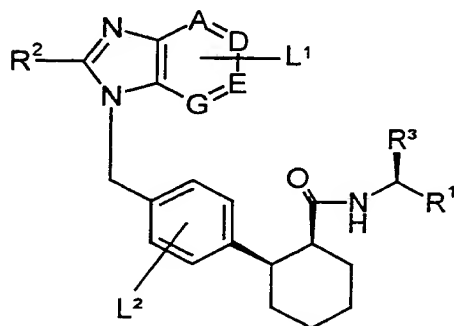
25 Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

30 Ein über ein Stickstoffatom gebundener, 4- bis 8-gliedriger (bevorzugt 5- bis 7-gliedriger) gesättigter Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, oder 1H-Hexahydroazepin-1-yl

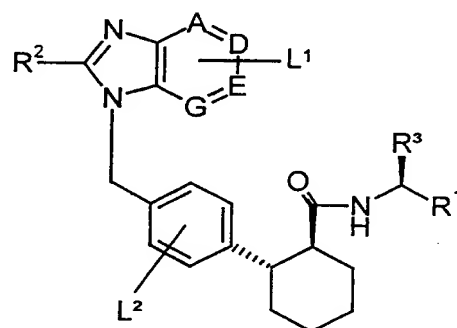
- Ein 4- bis 8-gliedriger (bevorzugt 5- bis 7-gliedriger), gesättigter Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für
- 5 Pyrrolidin-2-yl, 1-Methyl- pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrazolidin-1-yl, Piperidin-2-yl, 1-Isopropyl- piperidin-3-yl, Morpholin-2-yl, 4-Cyclohexyl-piperazin-1-yl, Thiomorpholin-3-yl, 1-Ethyl-1H-hexahydroazepin-3-yl, oder 4-Methyl-1H-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl. Dieser Heterocyclus kann über ein Ringkohlenstoff- oder ein Ringstickstoffatom an den Imidazolring gebunden sein.

10

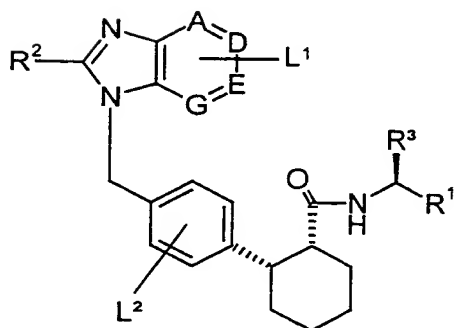
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in vier unterschiedlichen Konfigurationen (A) bis (D) vorliegen:



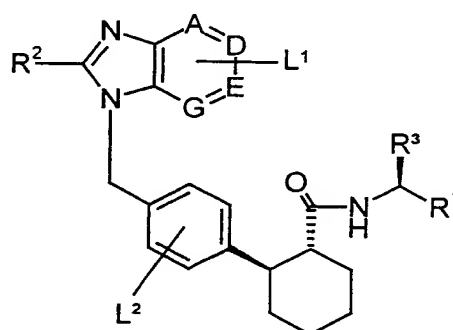
(A)



(B)



(C)



(D)

Bevorzugt ist die Konfiguration (D).

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher R^1 für einen Rest der Formel $\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ steht.

5

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

wobei

10

A, D, E und G jeweils für die CH-Gruppe stehen,

oder einer der Reste A, D, E und G ein Stickstoffatom bedeutet und die anderen jeweils für die CH-Gruppe stehen,

15

L^1 und L^2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

20

R^1 für die $-\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe steht, oder
für einen Rest der Formel $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ steht,

worin

25

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl bedeuten,

30

R^2 für $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl steht,
für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist,

für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder

5 für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

10 wobei $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 5- bis 7-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 5- bis 7-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine Hydroxyl-Gruppe und/oder durch einen Rest der Formel $-\text{NR}^8\text{R}^9$ substituiert sind,

15 worin

20 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, Hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl bedeuten,

25

oder

30 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR^{10} enthalten kann,

worin

R^{10} Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,

5

und

R^3 für einen Phenylring steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist,

10

und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

15

wobei

A, D und E jeweils für die CH-Gruppe stehen,

G für ein Stickstoffatom oder für die CH-Gruppe steht,

20

L^1 und L^2 für Wasserstoff stehen,

R^1 für die -CH₂-OH-Gruppe steht, oder
für einen Rest der Formel -CO-NR⁴R⁵ steht,

25

worin

R^4 und R^5 Wasserstoff bedeuten,

30

R^2 für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, oder

für einen 4-R⁷-Piperazin-1-ylrest steht

5 wobei (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, durch eine Hydroxyl-Gruppe oder durch einen Rest der Formel – NR⁸R⁹ substituiert ist,

worin

10 R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)₃Cycloalkyl bedeuten,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

15

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinrest bilden,

und

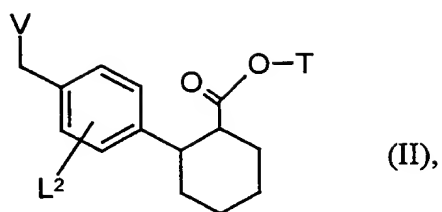
20

R³ für einen Phenylrest steht,

und deren Salze.

25 Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

L^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5

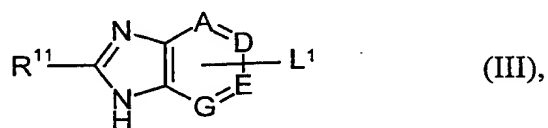
T für (C_1-C_4) -Alkyl, vorzugsweise für Methyl oder tert. Butyl steht,

und

10

V für eine typische Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom steht,

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



15

in welcher

A, D, E, G und L^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

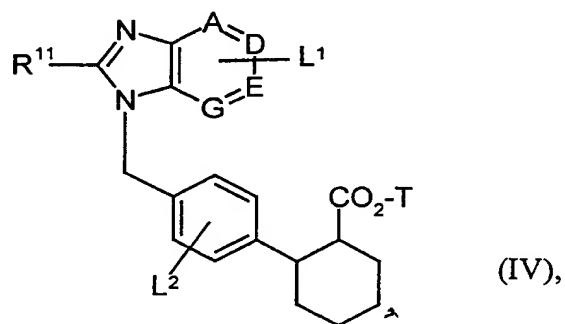
20

und

R^{11} die in Anspruch 1 aufgeführte Bedeutung von R^2 hat, wobei Amino- und Hydroxyfunktionen gegebenenfalls durch typische Amino- bzw. Hydroxy-schutzgruppen blockiert sind,

25

in inerten Lösemitteln, in Abhängigkeit der Definition von R^{11} gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



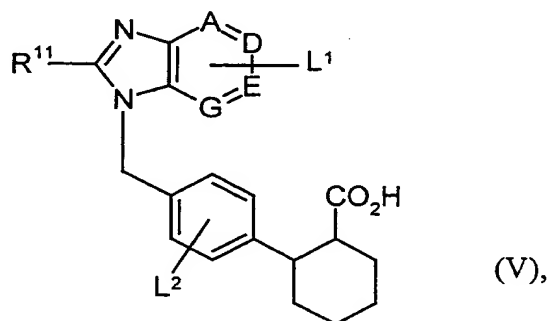
in welcher

R^{11} , A, D, E, G, L^1 , L^2 , und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

10

in einem nächsten Schritt mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (V)

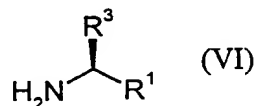


15 in welcher

R^{11} , A, D, E, G, L^1 und L^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und abschließend nach bekannten Methoden mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



5 in welcher

R¹ und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10 in inerten Lösemitteln umsetzt,

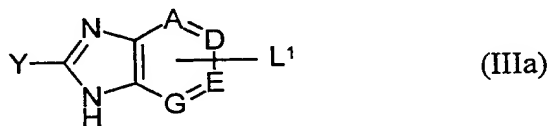
und gegebenenfalls im Fall daß R¹¹ eine der oben aufgeführten Schutzgruppen trägt, diese entweder bei der Hydrolyse zu den Säuren (IV) -> (V) oder nach Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) nach üblichen Methoden abspaltet,

15

oder

[B] im Fall, daß R² für einen direkt über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen, gesättigten Heterocyclus steht,

zunächst die oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)



25 in welcher

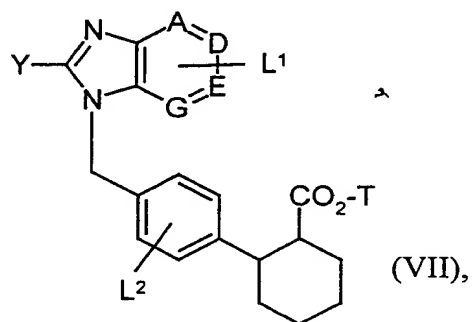
A, D, E, G und L¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

Y für Halogen oder Mesyl, vorzugsweise für Chlor, Brom oder Mesyl steht,

5

in inerten Lösemitteln in die entsprechenden Verbindungen der Formel (VII)



in welcher

10

Y, A, D, E, G, L¹, L² und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15

in einem nächsten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

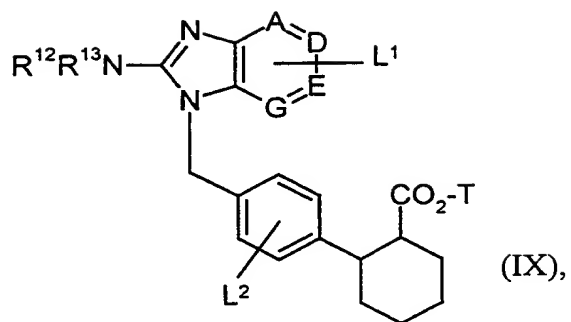


in welcher

20

R¹² und R¹³ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus gemäß der Definition von R² bilden,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

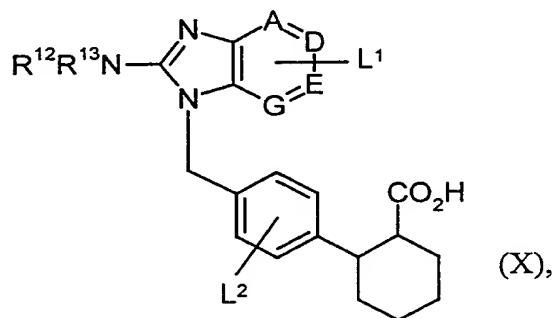


in welcher

A, D, E, G, L¹, L², R¹², R¹³ und T die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

in den nächsten Schritten, wie unter [A] beschrieben durch Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (X)



in welcher

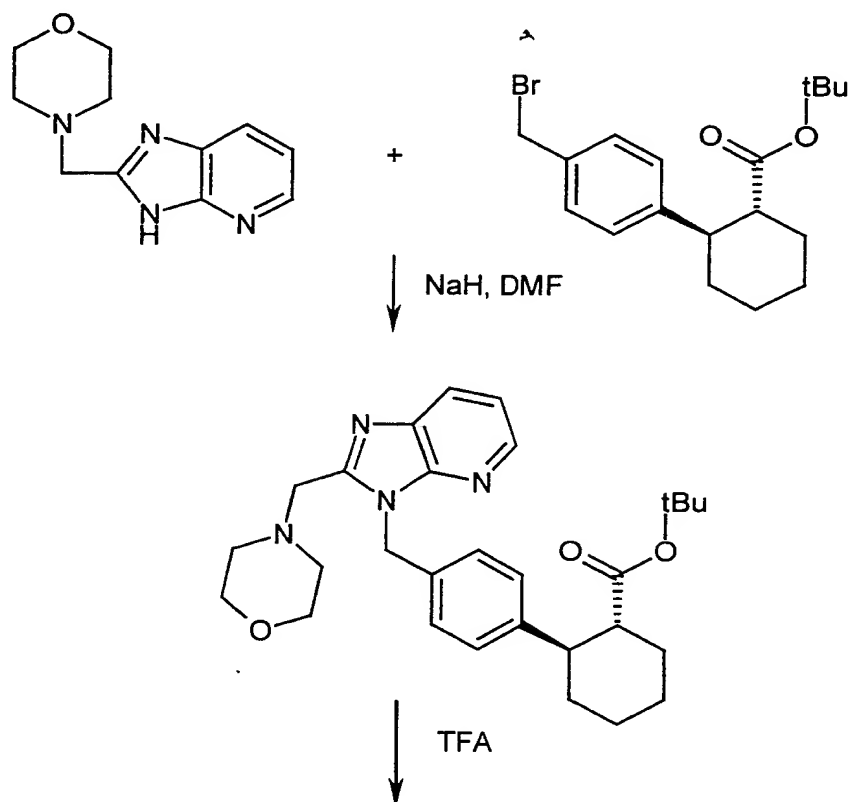
A, D, E, G, L¹, L², R¹² und R¹³ die oben angegebene Bedeutung haben,

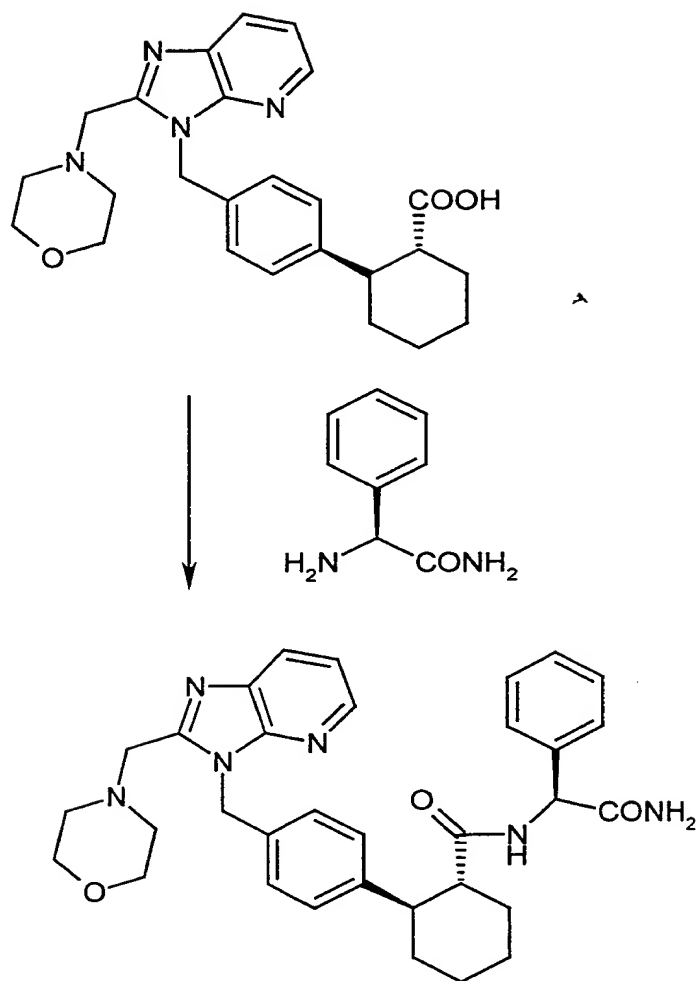
überführt,

und abschließend nach bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) umgesetzt.

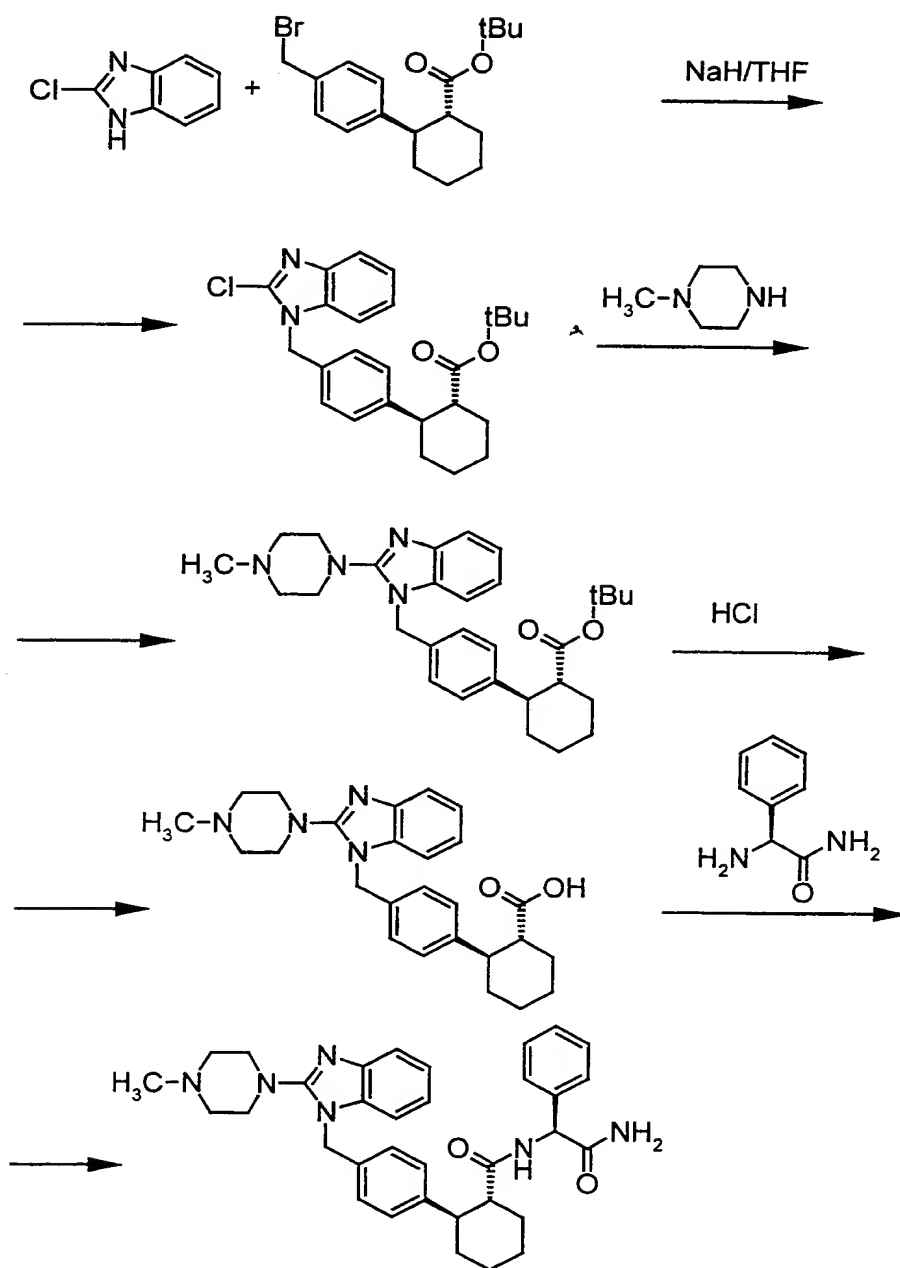
- 5 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]





[B]



Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Menthylloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl oder 4-Nitrophenyl. Bevorzugte Schutzgruppe für die $-NH_2$ -Gruppe ist Phthalimid. Bevorzugte Schutzgruppen für Monoamine sind Benzyloxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man beispielsweise unter hydrogenolytischen, sauren oder basischen Bedingungen, bevorzugt mit Säuren, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure in inerten Lösemitteln wie Ether, Dioxan und Methylenchlorid arbeitet.

Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.Butyl-dimethylsilyl, tert.Butyldiphenylsilyl, Trimethylsilylethoxycarbonyl, Benzyl, Triphenylmethyl(Trityl), Monomethoxytrityl (MMTr), Dimethoxytrityl (DMTr), Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.Butyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-

Trichlorethoxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxymethyl, Methylthiomethyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]-methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Benzoyl, N-Succinimid, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt ist tertiär Butyl-dimethylsilyl.

Die Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. durch Säure, Base oder durch Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid oder erfolgt bei der Hydrolyse der Carbonsäure.

10

Als Lösemittel für die Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Pyridin, Dimethylsulfid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind für das Verfahren [A] (II) + (III) -> (IV) Diethylether, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

20

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin,

25

30

Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin, Kalium-tert.butylat, DBU oder DABCO. Ganz besonders bevorzugt ist für den Schritt [A] (II) + (III) \rightarrow (IV) ist Natriumhydrid.

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren (II) + (III) \rightarrow (IV) wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren (II) + (III) \rightarrow (IV) wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Hydrolyse der Carbonsäureester erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt, wobei die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden oder mit Säure im Falle der t-Butylester.

Als Basen eignen sich für die Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

Als Säuren eignen sich im allgemeinen Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemisch ggf. unter Zusatz von

Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der Tertiär-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

Als Lösemittel eignen sich für die Hydrolyse Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid, Dichlormethan oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Wasser/Tetrahydrofuran, und im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure, Dichlormethan sowie im Falle von Chlorwasserstoff Tetrahydrofuran, Diethylether oder Wasser.

Die Hydrolyse wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Hydrolyse bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

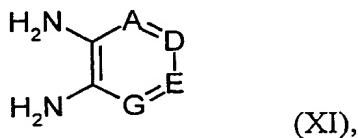
Bei der Durchführung der Hydrolysen wird die Base oder die Säure im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 100 mol, bevorzugt von 1,5 bis 40 mol bezogen auf 1 mol des Esters eingesetzt.

Als Hilfsstoffe für die Amidbildungen werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri-

(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, und als Basen Alkalicarbonat
z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen
wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Ethylmorpholin, N-Methylpiperidin oder
Diisopropylethylamin eingesetzt. Besonders bevorzugt ist die Kombination von
5 EDC, N-Methylmorpholin und 1-Hydroxybenztriazol.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (IIIa), (VI) und (VIII) sind bekannt
oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. EP-A-0 725 061, EP-A-0 725 064).

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind größtenteils neu und können
hergestellt werden, indem man, im Fall, daß R^{11} nicht für einen direkt über N-gebun-
denen Heterocyclus steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



15 in welcher

A, D, E, G und L^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



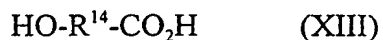
in welcher

25 R^{11} die oben angegebene Bedeutung hat,

unter Entfernung des Reaktionswassers, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Säure,
vorzugsweise mit PPA, HCl und p-TsOH, umgesetzt (vgl. hierzu auch *J. Org. Chem.*
1941, 6, 25 ff und *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 128, 255-259).

und im Fall, daß R^{11} für einen der oben unter R^2 aufgeführten Reste steht, der gegebenenfalls auch eine Schutzgruppe trägt, Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

5

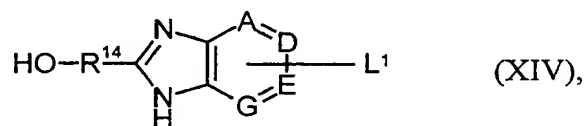


in welcher

10

R^{14} für (C_1-C_8) -Alkyl steht,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



15

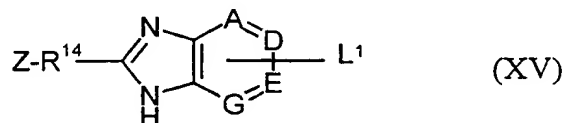
in welcher

A, B, D, G, R^{14} und L^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln überführt,

20

anschließend die Hydroxygruppe durch Halogen, Mesylat oder Tosylat substituiert und somit die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



25

in welcher

R^{14} , A, D, E, G und L^1 die oben angegebene Bedeutung haben

und

Z für Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

5

herstellt, und diese mit Aminen der allgemeinen Formel (XVI)



10

in welcher

R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben,

15

umsetzt (vgl. hierzu auch J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 3406; J. Heterocycl. Chem. 1969, 759-60).

20

Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

25

30

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat,

Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin, Kalium-tert.butylat, DBU oder DABCO.

10

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (XV) ein.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis +100°C, bevorzugt von -30°C bis +60°C, durchgeführt.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIV), (XII), (XIII) und (XVI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIV) und (XV) sind teilweise neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), (V), (VII), (IX) und (X) und deren Salze sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum kombiniert mit einer guten Wasserlöslichkeit.

5 Sie können daher zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von allen ischämiebedingten Erkrankungen insbesondere zur akuten und chronischen Behandlung von ischämischen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie z.B. der koronaren Herzkrankheit, der stabilen und instabilen Angina pectoris, von peripheren und arteriellen Verschußkrankheiten, von thrombotischen Gefäßverschlüssen, des Myocardinfarkts und von Reperfusionsschäden verwendet werden. Außerdem sind
10 sie durch ihr Potential, die Angiogenese zu verstärken, besonders für eine dauerhafte Therapie aller Verschußkrankheiten geeignet. Die Substanzen eignen sich somit zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen, d.h. von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

15

Gute Wasserlöslichkeit ist bei Arzneimittelwirkstoffen bekanntermaßen eine vorteilhafte Eigenschaft; so eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise besonders gut zur intravenösen Applikation.

20

Testsysteme

1. Bestimmung der Löslichkeit

Zur Löslichkeitsbestimmung wurde eine Fällungsmethode herangezogen:

25 10 mg der Testsubstanz werden in 50 µl DMSO vollständig gelöst (Stammlösung). Von dieser Lösung gibt man 20 µl in 2000 µl physiologische Kochsalzlösung. Diese Lösung wiederum wird zur Equilibrierung bei 25°C im Thermomixer Comfort (Fa. Eppendorf) bei 1400 rpm 24 Stunde geschüttelt.

Die ausgefallenen Teile der Testsubstanz werden mit der Biofuge 15 Fa. Heraeus 5
30 min bei 14000 rpm abzentrifugiert. 1300 µl des Überstandes werden erneut mit der Microfuge Fa. Beckmann bei 45000 rpm = 125000g zentrifugiert.

10 µl dieses Zentrifugationsüberstandes werden nun mit 1000µl DMSO verdünnt und diese Lösung an der HPLC gemessen. (Fa. Hewlett Packard 1090, Methode: Gradient von 100% PBS-Puffer pH=4 innerhalb von 15 min auf 10% Puffer/90% Acetonitril, Säule: RP18)

- 5 Die gemessene Peakfläche der HPLC-Messung wird mit einer Eichgerade auf die Substanzkonzentration umgerechnet. Für die Eichgerade werden 20µl der Stammlösung sukzessiv mit DMSO so verdünnt, daß 5 Konzentrationen von 2.5 mg/l bis 2000mg/l entstehen. Diese Lösungen werden ebenfalls an der HPLC gemessen (Methode s. o.) und die Peakflächen gegen die Konzentrationen aufgetragen.

2. Hemmung der Adenosinaufnahme in Kaninchenerythrozyten durch die erfindungsgemäßen Verbindungen.

- 15 Die Fähigkeit von Substanzen das Adenosinaufnahme-System zu beeinflussen wird durch die Bestimmung der hemmenden Wirkung der Substanzen auf die funktionelle Adenosinaufnahme untersucht.

- 20 Für den funktionellen Adenosinaufnahme-Test wird eine Erythrozyten Präparation aus Kaninchenblut verwendet. Das Blut wird intravenös entnommen, als Anticoagulans wird Citrat (3ml Monovette 9NC Firma Sarstedt) verwendet. Das Blut wird 5 min bei 3000 g zentrifugiert und die Erythrozyten in 10 mM MOPS/0,9% NaCl Lösung pH 7,4 suspendiert. Die Suspension wird auf das Einhundertfache des ursprünglichen Blutvolumens verdünnt. Je 990 µl der Suspension werden mit 10 µl einer geeigneten Konzentration der zu untersuchenden Substanz versetzt und 5 min bei 30°C inkubiert. Danach werden 5 µl einer 4 mM Adenosinlösung zugegeben und
- 25 weitere 15 min bei 30°C inkubiert. Danach werden die Proben 5 min bei 3000 g zentrifugiert und 700 µl der Überstände mit 28 µl 70 %iger HClO₄ versetzt 30 min im Eisbad stehen gelassen, 3 min bei 16000 g zentrifugiert und 350 µl der Probe mit 30 µl 5N NaOH neutralisiert. 50 µl der Probe werden auf eine Säule (Waters Symmetry C18 5µm 3,9x150mm) aufgetragen. Als Vorsäule wird eine Spherisorb
- 30 ODS II 5µm 4,6x10mm verwendet. Als Fließmittel wird ein Gradient aus 50 mM KH₂PO₄/5 mM Tributylamin pH 7 (FließmittelA) und einer Mischung Fließmit-

tel A/Methanol 1/1 (FließmittelB) verwendet. Der Gradient wird von 10 – 40 % B bei einer Fließrate von 0,5 ml/min gefahren. Das vorhandene Adenosin wird durch seine Absorbtion bei 260 nm quantifiziert, ebenso das entstandene Inosin und Hypoxanthin. Der IC₅₀ bezeichnet die Konzentration des Wirkstoffs bei der noch 50 % der ursprünglich eingesetzten Adenosinkonzentration vorhanden ist. Nach diesem Test wurde für Beispiel 3 ein IC₅₀-Wert von 15 nM und für Beispiel 10 von 25 nM bestimmt.

3. In vivo Testmodell zur Prüfung von „Adenosin-reuptake-Inhibitoren“

Erwachsene FBI(Foxhound-Beagle-Irish-Setter)-Hunde (20-30kg) werden initial mit einer Kombination von Trapanal 500mg und Alloferin 55 mg narkotisiert. Die Narkose wird durch Infusion eines Gemisches von Fentanyl 0,072 mg/kg, Alloferin 0,02 mg/kg und Dihydrobenzpyridyl 0,25 mg/kg x min erhalten. Die Tiere werden intubiert und mit einem Gemisch aus O₂/N₂O 1/5 mit einer Engström Atempumpe mit 16 Atemzügen pro min und einem Volumen von 18-24 ml/kg beatmet. Die Körpertemperatur wird bei 38°C+/-0,1 °C gehalten. Der arterielle Blutdruck wird über einen Katheder in der Femoralarterie gemessen. Es wird eine Thorakotomie auf der linken Seite am fünften Intercostalraum durchgeführt. Die Lunge wird zurückgelegt, fixiert und das Pericard eingeschnitten. Ein proximaler Abschnitt der LAD distal zur ersten diagonalen Verzweigung wird freipräpariert und ein kalibrierter elektromagnetischer Flußmesskopf (Gould Statham, model SP7515) um das Gefäß gelegt und mit einem Flußmessgerät (Statham, model SP-2202) verbunden. Ein mechanischer Occluder wird distal zum Flußmesskopf so angebracht, daß keine Verzweigungen zwischen Flußmesskopf und Occluder liegen.

Blutentnahmen und Substanzgaben werden durch einen Katheder in der Femoralvene durchgeführt. Ein peripheres EKG wird mit subcutan verankerten Nadeln abgeleitet. Ein MikrotipDruckmanometer (Millar,model PC-350) wird durch den linken Vorhof geschoben um den linksventrikulären Druck zu messen. Die Messung der Herzfrequenz wird über die R-Zacke des EKGs getriggert. Die hämodynamischen Parameter

und der Koronarfluß werden während des gesamten Versuchs über einen Vielfachschreiber aufgezeichnet.

Die Occlusion der für eine Minute verursacht einereaktive Hyperämie. Man mißt die Differenz zwischen dem Koronarfluß und dem Maximalfluß während der reaktiven Hyperämie. Die Zeit, die benötigt wird, um die Hälfte dieses Flusses im Anstieg wie im Abfall zu erreichen, ist ein geeigneter Parameter um die reaktive Hyperämie zu beurteilen.

Nach einer Stabilisierungszeit von einer Stunde wird das Experiment mit einer einminütigen Occlusion begonnen. Dreißig Minuten später wird die Substanz gegeben (i.v.) und zwei Minuten später erneut occludiert. Die reaktive Hyperämie nach Verum und Placebo wird verglichen.

4. Maus-Angiogenese-Modell

Um die Wirkung von Adenosin Reuptake Inhibitoren auf die Collateralisierung und die Neovaskularisation zu prüfen, wurde ein Maus Modell zur Angiogenese entwickelt. Dabei wird der Maus eine Femoralarterie am oberen Ende des Oberschenkels ligiert. Dadurch wird eine chronische Ischämie der jeweiligen Hinterläufe induziert. Der andere Hinterlauf dient dagegen als individuelle Kontrolle. Um einen Restfluß durch das ligierte Gefäß ausschließen zu können, werden zwei Ligaturen gelegt und das Gefäß zwischen diesen beiden durchtrennt. Wenige Tage nach dieser Operation wird die Behandlung gestartet.

Als Meßparameter während des laufenden Versuches wird die Pfötchentemperatur beider Hinterläufe gemessen. Dabei weist der ischämische Hinterlauf aufgrund seiner schlechteren Durchblutung die niedrigere absolute Temperatur auf. Errechnet wird jeweils die Temperaturdifferenz zwischen den Pfoten der Hinterläufe. Diese individuelle Temperaturdifferenz wird in verschiedenen Behandlungsgruppen Dosisabhängig und gegenüber einer unbehandelten Kontrolle bestimmt. Adenosin Reuptake Inhibitoren zeigen in diesem Modell eine signifikante Verbesserung der

Durchblutung des ischämischen Hinterlaufs im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen.

5 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend
10 sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

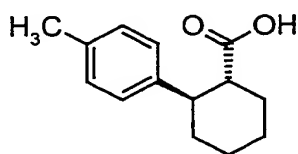
Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung
15 von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal, parenteral, perlingual, intravenös; besonders bevorzugt oral der intravenös.

20 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation werden vorzugsweise 0,1 bis 20 mg/kg Körpergewicht verwendet.

25 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der
30 vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte

obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

AusgangsverbindungenBeispiel 1A5 **(1*R*, 2*R*)-2-(4-Methyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure**

10 Racemische (1*R**,2*R**)-2-(4-Methyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure wurde analog dem in US-A-5,395,840, Spalte 16, beschriebenen Verfahren hergestellt. Das erhaltene racemische Material wurde nach folgender Vorschrift in die Enantiomeren getrennt:

15 Die racemische Säure (415 g; 1,9 mol) und Triethylamin (96,2 g; 0,95 mol; 131,8 mL) wurden in einem Gemisch aus THF (2,7 l) und Wasser (5,3 l) suspendiert. S-(-)-Phenethylamin (115,2 g; 0,95 mol) wurde bei 60 °C tropfenweise hinzugefügt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Das Gemisch wurde 2 h bei 60 °C gerührt und anschließend mit einem Eisbad gekühlt. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt und enthielt überwiegend das Phenethylaminsalz des (1*S*,2*S*)-Enantiomers. Das Filtrat wurde mit konz. HCl angesäuert und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausb.: 202,4 g (28%) eines mit dem (1*R*, 2*R*)-Isomer angereicherten Enantiomerengemisches.

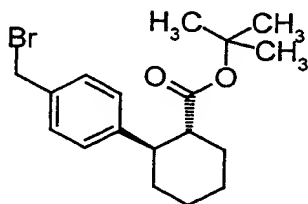
25 Dieses Gemisch wurde wie oben beschrieben mit R-(+)-Phenethylamin behandelt, um das gewünschte Enantiomer als Salz zu fällen. Die farblosen Kristalle wurden abgesaugt und aus Acetonitril/Methanol (6:1) umkristallisiert. Die Röntgenstrukturanalyse dieser Kristalle ergab die (1*R*, 2*R*)-Konfiguration. Ausb. 136,9 g (46%).

Nach der Aufarbeitung (s.o.) wurden 89 g (1*R*, 2*R*)-2-(4-Methylphenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure erhalten.

Beispiel 2A

5

*(1*R*,2*R*)-2-(4-Bromomethyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert-butylester:*

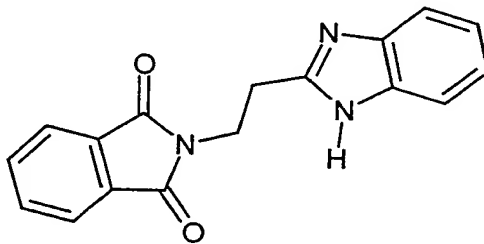


10 Das Zwischenprodukt wurde in Analogie zur Vorschrift für das Racemat (US 5395840, Spalte 17) hergestellt. Zur Aufreinigung wurde das erhaltene Gemisch mit Diethylether verrührt.

Beispiel 3A

15

2-(2-Phthalimidylethyl)-benzimidazol



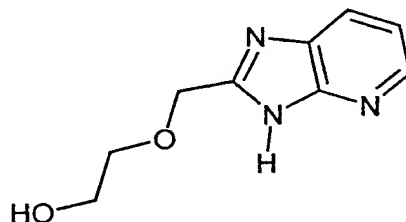
20 2-Aminoethylbenzimidazol-Dihydrochlorid (*Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 128, 255-259; 2,34 g, 10 mmol), Phthalsäureanhydrid (1,63 g, 11 mmol) und Triethylamin (2,79 mL, 20 mmol) wurden über Nacht in Chloroform (25 mL) zum Rückfluß erhitzt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigester verdünnt und abfil-

triert. Das Filtrat wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, Puffer (pH=7) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographie (Dichlormethan:Methanol 10:1, $R_f=0,4$) lieferte 2,08 g 2-(2-Phthalimidyethyl)-benzimidazol (71,4% der Theorie) als farblosen Schaum. MS(DCI, NH_3)=292 ($\text{M}+\text{H}^+$). $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 3,15 (2 H, t); 4,0 (2 H, t); 7,05-7,2 (2 H, m); 7,4-7,5 (2 H, m); 7,8-7,9 (4 H, m); 12,4 (1 H, br s).

Im weiteren Verlauf der Synthese wird nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften A, B und C wie unten angegeben verfahren und in einem letzten Schritt wie weiter unten beschrieben die Phthalimidgruppe abgespalten.

Beispiel 4A

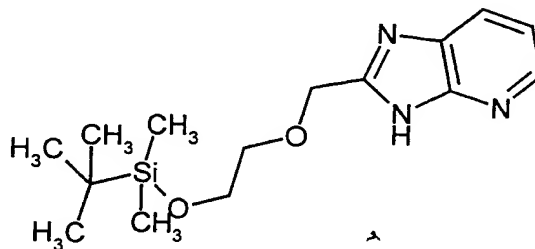
2-(2-Hydroxyethoxymethyl)-pyrido[2,3-*d*]imidazol



1,4-Dioxan-2-on (6,13 g, 60 mmol) und 2,3-Diaminopyridin (5,46 g, 50 mmol) wurden am Wasserabscheider während 10 h in Mesitylen (100 mL) auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Mesitylen abdekantiert und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 9:1) gereinigt (Ausbeute: 8,47 g, 87% der Theorie).

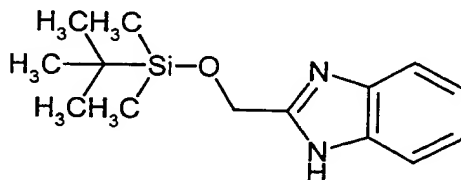
MS(DCI)=194 ($\text{M}+\text{H}$, 100%); $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 3,78 (2 H, m); 3,89 (2H, m); 4,91 (2 H, s); 5,3 (1 H, s); 7,18 (1 H, dd); 7,95 (1 H, d); 8,43 (1 H, dd); 12,7 (1 H, br s).

Beispiel 5A

2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethoxymethyl]-pyrido[2,3-*d*]imidazol

8,4 g (43,48 mmol) 2(2-Hydroxyethoxymethyl)-(pyrido-[2,3-d]-*1H*-imidazol) und 4,84 g (47,82 mmol) Triethylamin wurden in 120 mL DMF gelöst und mit 7,21 g (47,8 mmol) TBDMS-Chlorid versetzt, wobei sich das Gemisch auf ca. 40 °C erwärmte. Nach dem noch 2 h bei Raumtemp. gerührt wurde, goß man das Gemisch auf Wasser, wobei das Produkt kristallin anfiel. Man saugte es ab, wusch mit wenig Wasser nach und trocknete im Hochvakuum. ¹H-NMR(DMSO-*d*₆): 0,02 (6H, s); 0,83, (9H, s); 3,52 (2 H, t); 3,75 (2H, t); 4,73 (2 H, s); 7,18 (1 H, dd); 7,90 (1 H, dd); 8,43 (1 H, dd); 12,9 (1 H, br s).

Beispiel 6A

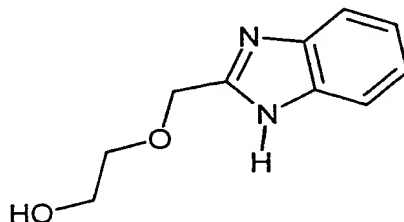
2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-benzimidazol:

Zu einer Lösung aus 2-Hydroxymethylbenzimidazol (1,48 g, 9,95 mmol) in DMF (30 mL) wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (2,27 mL, 16,3 mmol) und TBDMS-

Chlorid (1,65 g, 10,95 mmol) gegeben. Nach 3,5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Diethylether extrahiert, und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan:Essigester 2:1, $R_f=0,35$) lieferte 2,52 g 2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethylbenzimidazol (97% der Theorie) als bräunliches Pulver. MS(DCI, NH_3)=263 ($\text{M}+\text{H}^+$). $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 0,00 (6 H, s); 0,80 (9 H, s); 4,75 (2 H, s); 7,0-7,1 (2 H, m); 7,4-7,5 (2 H, m); 12,15 (1 H, br s).

Beispiel 7A

2-(2-Hydroxyethoxymethyl)-benzimidazol:



1,4-Dioxan-2-on (2,04 g, 20 mmol) und 1,2-Diaminobenzol (2,16 g, 20 mmol) wurden am Wasserabscheider während 10 h in Mesitylen (150 mL) auf Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurden die beim Abkühlen entstandenen Kristalle abgenutscht (2,94 g, 77% der Theorie). R_f (Dichlormethan:Methanol 10:1) =0,45, MS(EI)=192 (M^+ , 20%), 148 (20%), 147 (40%), 132 (100%). $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 3,6 (4 H, s); 4,65 (1 H, s); 4,7 (2 H, s); 7,1-7,2 (2 H, m); 7,45 (1 H, d); 7,55 (1 H, d); 12,4 (1 H, br s).

Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung [A]:

In einem typischen Ansatz wurde bei 0°C Natriumhydrid (6,3 mmol) zu einer Lösung des Imidazols der allgemeinen Formel (III) (6 mmol) in trockenem DMF (30 mL) gegeben. Nach 30 min bei Raumtemperatur und 30 min bei 40°C wurde bei 0°C die Verbindung der allgemeinen Formel (II) (6,3 mmol) zugegeben und das

Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde daraufhin durch Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Diethylether extrahiert, und die organische Phase anschliessend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan:Essigester) wurde Produkt in 60-70% Ausbeute erhalten.

Allgemeine Vorschrift zur Esterspaltung [B]:

In einem typischen Ansatz wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (5 mL) zu einer Lösung aus Ester der allgemeinen Formel (IV) (T= *tert*-Bu; 1,5 mmol) in Dichlormethan (5 mL) gegeben. Nach 2 h wurde auf 0°C gekühlt, mit wässriger Natriumhydroxidlösung (ca. 30 mL, 2 M) auf pH=2 gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat lieferte nach Einengen die Verbindung der allgemeinen Formel (V).

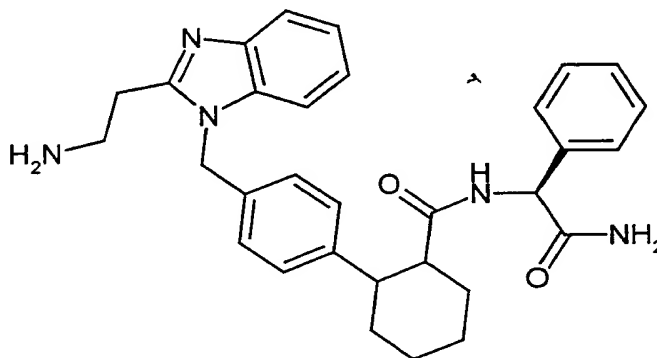
Allgemeine Vorschrift zur Amidbildung [C]:

Eine Suspension aus Säure (V) (4 mmol), (*S*)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid (4,2 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (4,4 mmol), EDC-Hydrochlorid (4,8 mmol) und Triethylamin (12 mmol) in Dichlormethan (40 mL) wurde während 24-48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Dichlormethan (z.T. mit Methanol) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat (oder Magnesiumsulfat) getrocknet und chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol). Es wurde gewünschtes Produkt in 60-80% Ausbeute erhalten.

Analog kann nach Vorschrift C statt Phenylglycinamid Phenylglycinol eingesetzt werden.

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

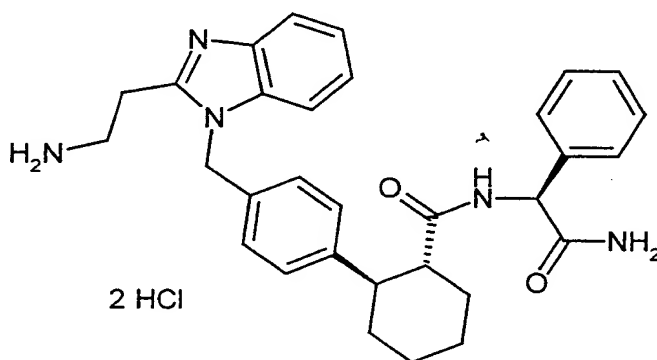
- 5 **(S)-N-((1*R**, 2*R**)-4-[2-(2-Aminoethyl-benzimidazol-1-yl)methyl]phenyl)-cyclohex-2-yl-carbonyl}-phenylglycinamid**



- 10 Zu einer Suspension aus (2*S*)-N-[(2*R**)-(4-{2-(2-Phthaloylaminoethyl)-benzimidazol-1-yl-methyl}-phenyl)-cyclohexyl-(1*R**)-carbonyl]-phenylglycinamid (hergestellt nach den allgemeinen Vorschriften [A - C] aus der Verbindung des Beispiels 3A und dem Racemat von Beispiel 2A gemäß US-A-5,395,840, Example IV; 500 mg, 0,78 mmol, Diastereomerenmischung) in Ethanol (25 mL) wurde Hydrazinhydrat (0,38 mL, 7,82 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Salzsäure (1 M) auf pH=2 gestellt und eingengt. Extraktion zwischen 10% wässriger Natriumbicarbonatlösung und Dichlormethan, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan: Methanol:konz. wässriger Ammoniak 100:13:1,3, R_f(10:1:0,2)=0,1) lieferte die Titelver-
- 5
- 20 bindung (292 mg, 72%, Diastereomerenmischung) als gelbliches Pulver. MS(DCI, NH₃)=510 (M+H⁺). ¹H-NMR(DMSO-d₆): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,9 (4 H, m); 2,0 (2 H, br s); 2,6-3,0 (6 H, m); 5,1-5,2 (A:1 H, d; B:1 H, d); 5,4-5,5 (A:2 H, s; B:2 H, s); 6,85-7,0 (4 H, m); 7,1-7,3 (7 H, m); 7,4-7,5 (1 H, m); 7,55-7,65 (4 H, m); 8,05-8,15 (A:1 H, d; B:1 H, d).

Beispiel 2

5 **(*S*)-N-((1*R*, 2*R*)-4-{[2-(2-Aminoethyl)-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl)-cyclohex-1-yl-carbonyl}phenylglycinamid dihydrochlorid**



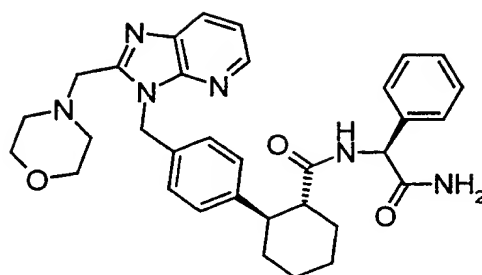
10 Chromatographische Trennung des Eduktes von Beispiel 1 (Kieselgel, Methylenchlorid: Methanol) lieferte diastereomerenreines (*S*)-N-((1*R*, 2*R*)-2-{4{2-[2(Phthaloyl-amino)-ethyl]-benzimidazol-1-yl}methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl-carbonyl}-phenylglycinamid, das analog Beispiel 1 entschützt wurde und dann in einer möglichst geringen Menge Dichlormethan vollständig in Lösung gebracht und mit etwa 2 Äquivalenten 1M-HCl in Diethylether behandelt und eingeeengt wurde.

5 Gef.: C 64,21 H 6,58

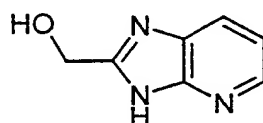
Ber.: C 63,91 H 6,49

Beispiel 3

20 **(*S*)-N-(((1*R*, 2*R*)-4-{2-[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl)-cyclohex-1-yl}carbonyl)-phenylglycinamid**



a) 2-Hydroxymethyl-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol

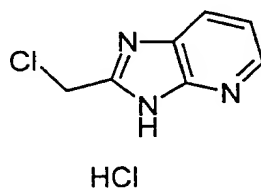


10

2,3-Diaminopyridin (54,6 g; 0,5 mol) und Glykolsäure (38 g; 0,5 mol) wurden in 700 mL Mesitylen am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hatte. Anschließend wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und 15 min in 800 mL Wasser unter Zusatz von Aktivkohle gekocht. Nachdem die Suspension heiß filtriert und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, fielen farblose Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet wurden. Ausbeute: 56,4 g (75%).

5

b) 2-Chlormethyl-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol Hydrochlorid:



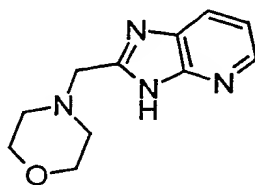
20

Die Verbindung aus Beispiel 3a (14,9 g; 100 mmol) wurde in 25 mL Ethanol suspendiert und ein trockener HCl-Strom bis zur Sättigung eingeleitet. Das erhaltene Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausb. 18,1 g (100%).

Dieses wurde in 100 mL Chloroform suspendiert und mit 35 mL Thionylchlorid versetzt. Anschließend wurde das Gemisch 24 h unter Rückfluß erhitzt, dann heiß filtriert und der Niederschlag mit Chloroform gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausb. 18,9 g (92%).

5

c) 2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol):

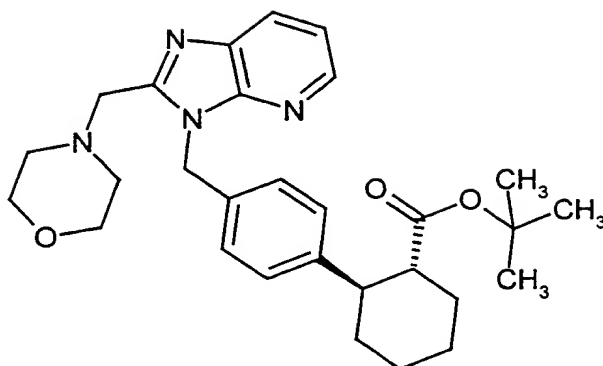


10 Die Verbindung aus Beispiel 3b (13,7 g; 67 mmol) und Morpholin (28,6 g; 328 mmol) wurden 3 h unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit Natriumhydrogenkarbonatlösung aufgenommen. Diese Suspension wurde 15 min unter Zusatz von Aktivkohle gekocht und anschließend heiß filtriert. Nachdem das Gemisch eingeeengt wurde, reinigte man das entstandene Produkt durch

15 Säulenchromatographie (Kieselgel (70-230 mesh ASTM); Eluent: 100:30:1 Essigester/ Ethanol/ Triethylamin). Das Produkt kann aus Essigester/Hexan umkristallisiert werden.

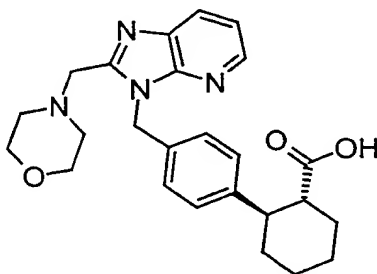
20

d) (1*R*, 2*R*)-{4-{[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester



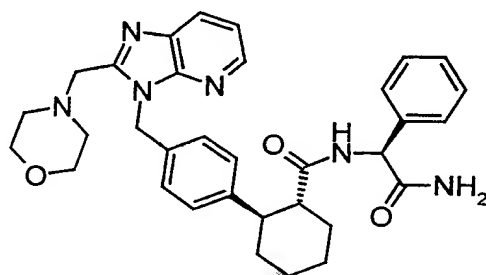
Eine 60%ige Suspension von Natriumhydrid in Öl (2 g; 51,6 mmol) wurde unter Argon in 150 mL DMF suspendiert und die Verbindung aus Beispiel 3c (9,5 g; 43,5 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 30 min auf 50 °C erwärmt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Anschließend wurde auf Raumtemperatur gekühlt und die Verbindung aus Beispiel 2A (17,3 g; 44 mmol) hinzugefügt, wonach das Gemisch 20 h bei Raumtemp. gerührt wurde. Die entstandene klare Lösung wurde im Hochvakuum eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan/ Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde anschließend durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel (70-230 mesh ASTM); Eluent: 100:4 Dichlormethan/ Methanol) Ausb. 10 g (47%) eines braunen, viskosen Öls.

e) (1*R*, 2*R*)-2-{4-{[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]methyl}phenyl}cyclohexan-1-carbonsäure



Die Verbindung aus Beispiel 3d (10 g; 20,4 mmol), 120 mL Dichlormethan und 100 mL Trifluoressigsäure wurden 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Gemisch unter Kühlung mit konz. Natronlauge neutralisiert, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt. (Eluent: Dichlormethan/ Methanol 100:6) Ausb. 7,3 g (80%) eines farblosen amorphen Festkörpers.

f) (S)-N-{{{(1R, 2R)-2-{4-{[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1H-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohexyl-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



Gemäß dem allgemeinen Verfahren [C] wurde die Verbindung von Beispiel 3e (1,4 g; 3,22 mmol) unter Zusatz einer Spatelspitze DMAP (4-Dimethylaminopyridin) umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde das Produkt mit Dichlormethan extrahiert und durch Säulenchromatographie gereinigt (Dichlormethan/ Methanol 100:6) Ausb. 1,7 g (93%) eines blaßgelblichen Pulvers.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) δ[ppm]: 1,25-1,5 (3H; br m), 1,62 (1H; dq), 1,8 (3H; m), 1,94 (1H; dd), 2,31 (1H; dt), 2,42 (4H; br m), 2,67 (1H; dt), 3,61 (6H; m), 5,21 (1H; d), 5,49 (1H; br s), 5,63 (2H; d+d), 5,72 (1H; br s), 6,41 (1H; d), 6,82 (2H; d), 6,92 (2H; d), 6,98 (2H; d), 7,13 (2H; t), 7,18 (1H; t), 7,23 (1H; dd), 8,03 (1H; d), 8,42 (1H; d)

MS (DCI/NH₃)[m/z]: 567 (100, M+H)

Beispiel 4

(*S*)-N-{{{(1*R*, 2*R*)-{4-{2-[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid Hydrochlorid

5

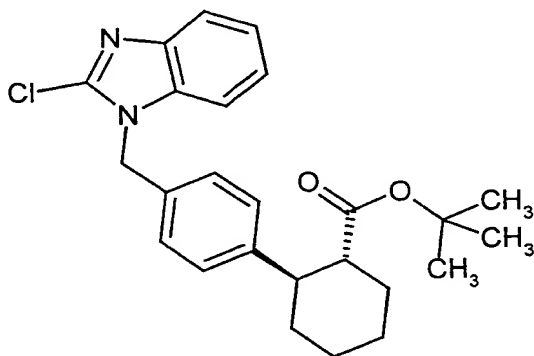
Die Verbindung von Beispiel 3 wurde in einer möglichst geringen Menge Dichlormethan vollständig in Lösung gebracht und mit etwa 2 Äquivalenten 1*M*-HCl in Diethylether behandelt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt [Fp. 158°C (Zers.)].

Beispiel 5

(*S*)-N-{{{(1*R*, 2*R*)-2-{4-{[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid

15

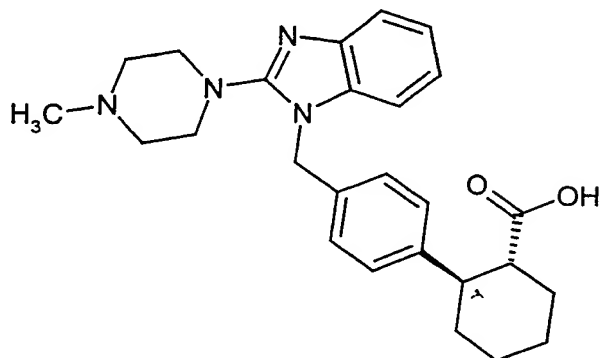
- a) (1*R*, 2*R*)-2-{4-[(2-Chloro-benzimidazol-1-yl)methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester



20

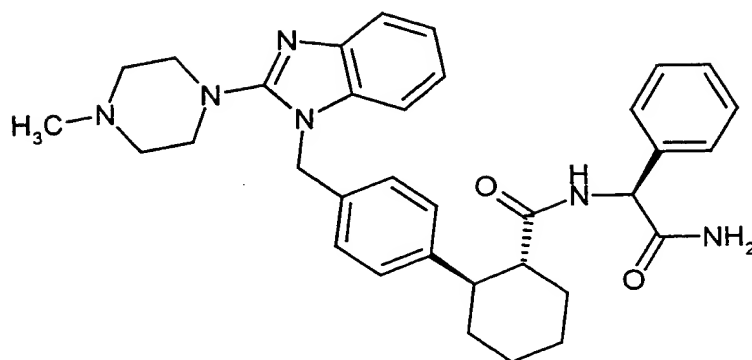
Entsprechend allgemeiner Vorschrift [A] wurde die Titelverbindung aus 2-Chloro-benzimidazol und der Verbindung aus Beispiel 2A hergestellt [*R_f* (Cyclohexan:Essigester = 1:1) = 0,85].

- b) (1*R*, 2*R*)-2-{4-{[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure



Eine Lösung der Verbindung von Beispiel 5a (34,0 g, 56,0 mmol) in N-Methyl-piperazin (77,7 mL, 700 mmol) wurde über Nacht auf 100°C erhitzt, anschliessend eingeeengt und chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol=20:1 bis 10:1, R_f (10:1)=0,32). Es wurden 32,0 g (1*R*, 2*R*)-2-{4-{[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure -*tert*-butylester erhalten, die über Nacht bei Raumtemperatur mit Salzsäure (180 mL, 6 M) zur Reaktion gebracht wurden. Waschen des Reaktionsgemisches bei pH=7 mit Dichlormethan, Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol 5:1, R_f =0,13) lieferte 19 g (78% der Theorie über 2 Stufen) der Titelverbindung. MS(ESI)=433 ($M+H^+$). 1H -NMR(DMSO- d_6): 1,35-1,5 (4 H, m); 1,65-1,8 (3 H, m); 1,9-2,0 (1 H, m); 2,2 (3 H, s); 2,4-2,5 (5 H, m); 2,6-2,7 (1 H, m); 3,15 (4 H, ψ t); 3,4 (1 H, very br s); 5,2 (2 H, s); 7,0-7,2 (7 H, m); 7,4, (1 H, d).

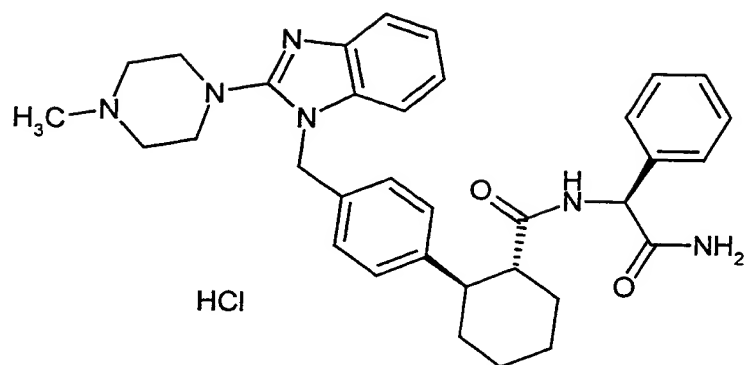
- c) (*S*)-N-{{(1*R*, 2*R*)-2-{4-{[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 5b (19 g, 43,9 mmol), (*S*)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid (8,61 g, 46,1 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (7,68 g, 48,3 mmol), EDC-Hydrochlorid (9,68 g, 50,5 mmol) und Triethylamin (24,5 mL, 175,7 mmol) in Dichlormethan (1000 mL) wurde über das Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Dichlormethan/Methanol extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der leicht gelbliche Festkörper wurde in Dichlormethan/Methanol (10:1, 220 mL) verrührt, die saubere Titelverbindung wurde abgenutscht und bei 40°C am Vakuum getrocknet (14,5 g, 59%). R_f (Dichlormethan:Methanol 10:1)=0,30. MS(DCI, NH_3)=565 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H -NMR(DMSO- d_6): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,85 (4 H, m); 2,2 (3 H, s); 2,45 (4 H, ψ t); 2,65 (1 H, br t); 2,8 (1 H, td); 3,15 (4 H, ψ t); 5,15 (1 H, d); 5,2 (2 H, s); 6,9 (2 H, d); 6,95-7,2 (11 H, m); 7,45 (1 H, d); 7,6 (1 H, br s); 8,0 (1 H, d).

Beispiel 6

(*S*)-N-(((1*R*, 2*R*)-2-(4-((2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl)methyl)-phenyl)-cyclohex-1-yl)carbonyl)-phenylglycinamid Hydrochlorid

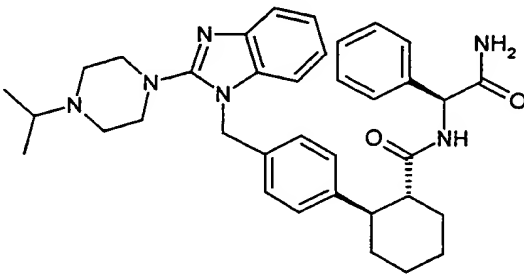
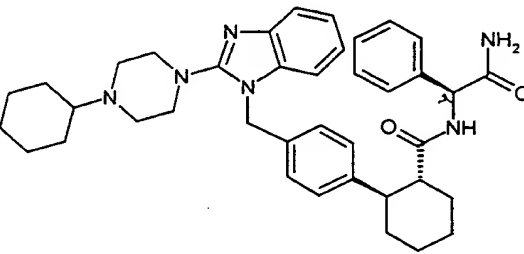
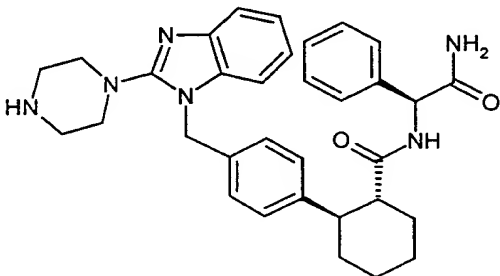


Die Verbindung von Beispiel 5 (100mg, 0,177 mmol) wurde in Dichlormethan/Methanol (2,5:1; 5mL) gelöst und mit 1M-HCl/Diethylether (0,177 mmol) versetzt, 5 min gerührt und dann in der Kälte am Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Pulver (106 mg) erhalten. Fp 200°C (Zers.).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Beispiele 7 bis 10 wurden analog Beispiel 5 unter Verwendung der entsprechend substituierten Piperazine hergestellt.

Tabelle 1:

Bsp.-Nr.	Struktur	R _f *
7		0,3 (10:1:0)

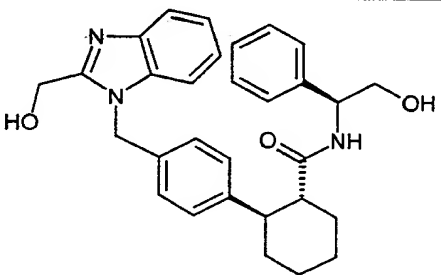
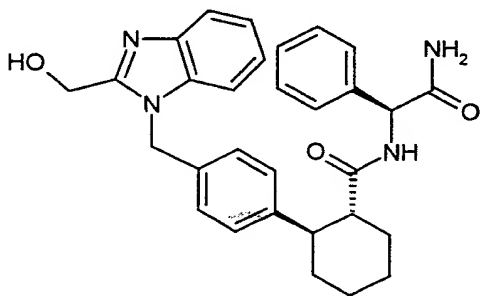
Bsp.-Nr.	Struktur	R _f *
8		0,3 (10:1:0,1)
9		0,4 (10:1:0,1)
10		0,3 (10:1:0,1)

* CH₂Cl₂:Methanol:konz. Ammoniak

5

Die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Beispiele 11 und 12 werden ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 6A nach den allgemeinen Vorschriften A, B und C hergestellt.

Tabelle 2:

Bsp.-Nr.	Struktur	R _f *
11		0,4 (10:1)
12		0,35 (10:1)

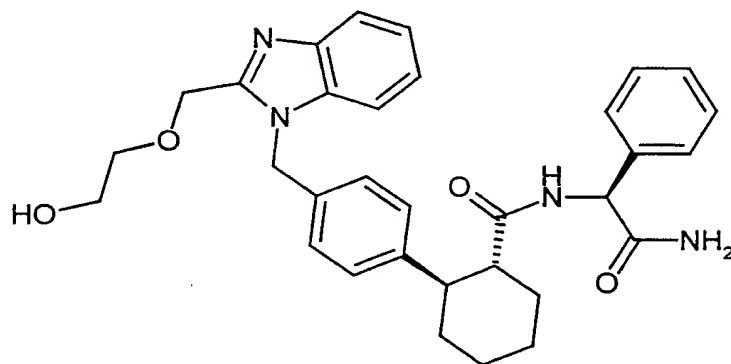
* CH₂Cl₂:Methanol

5

Beispiel 13

(S)-N-{{{(1R, 2R)-2-{4-[[2-(2-Hydroxyethoxy)methyl]-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid

10



Ausgehend von der Verbindung des Beispiels 7A, das analog zur Beispiel 6A mit TBDMS-Chlorid silyliert wird und anschließend nach allgemeiner Vorschrift A, B und C umgesetzt wird, wird die Titelverbindung erhalten.

5

$R_f(\text{Dichlormethan:Methanol } 20:1)=0,20$.

MS(ESI)=541 ($M+H^+$). $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,9 (4 H, m); 2,6-2,7 (1 H, m); 2,75-2,85 (1 H, m); 3,5 (4 H, s); 4,65 (1 H, br s); 4,6 (2 H, s); 5,15 (1 H, d); 5,55 (2 H, s); 6,9 (2 H, d); 6,95-7,2 (10 H, m); 7,45 (1 H, m); 7,6 (1 H, s); 7,65 (1 H, m); 8,05 (1 H, d).

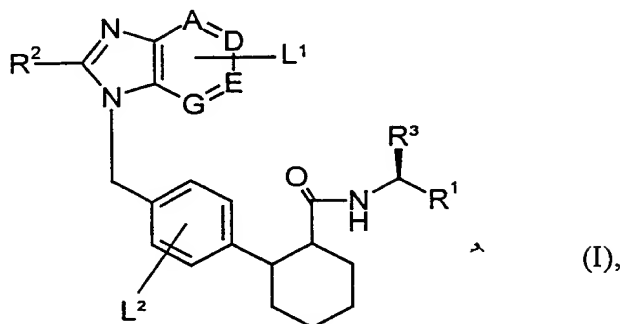
10

Die in der folgenden Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 14 bis 16 werden analog Beispiel 13 aus den entsprechenden Edukten hergestellt.

15

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



(I),

in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und für CH-Gruppen oder Stickstoffatome stehen,

10

L¹ und L² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl stehen,

15

R¹ für die CH₂-OH-Gruppe steht, oder
für einen Rest der Formel CO-NR⁴R⁵ steht,

worin

20

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

R² für (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

für (C_1-C_8) -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist,

für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 4- bis 8-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder

für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

wobei (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_8) -Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 4- bis 8-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls (C_1-C_8) -Alkyl, das durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 4- bis 8-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel $-NR^8R^9$ substituiert sind,

worin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten,

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR^{10} enthalten kann,

5

worin

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeuten,

10

und

15

R^3 für einen Phenyl-, Naphthyl-, Pyrimidinyl-, Pyridyl-, Furyl- oder Thienylring steht, wobei die Ringe gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy oder (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20

und deren Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

wobei

25

A, D, E und G jeweils für die CH-Gruppe stehen,

oder einer der Reste A, D, E und G ein Stickstoffatom bedeutet und die anderen jeweils für die CH-Gruppe stehen,

L^1 und L^2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

5

R^1 für die $-\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe steht, oder
für einen Rest der Formel $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ steht,

worin

10

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl bedeuten,

15

R^2 für $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl steht,
für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist,
für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder
für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

20

25

30

wobei $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 5- bis 7-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, das durch einen Rest NR^6 unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 5- bis 7-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR^7 und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwe-

felatom enthält, durch eine Hydroxyl-Gruppe und/oder durch einen Rest der Formel $-NR^8R^9$ substituiert sind,

worin

5

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl Hydroxy- (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl bedeuten,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl bedeuten,

10

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR^{10} enthalten kann,

15

worin

20

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl bedeuten,

und

25

R^3 für einen Phenylring steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist,

30

und deren Salze.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

wobei

5 A, D und E jeweils für die CH-Gruppe stehen,

G für ein Stickstoffatom oder für die CH-Gruppe steht,

L¹ und L² für Wasserstoff stehen,

10 R¹ für die -CH₂-OH-Gruppe steht, oder
für einen Rest der Formel -CO-NR⁴R⁵ steht,

worin

15

R⁴ und R⁵ Wasserstoff bedeuten,

20 R² für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom
unterbrochen ist, oder
für einen 4-R⁷-Piperazin-1-ylrest steht

wobei (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom
unterbrochen ist, durch eine Hydroxyl-Gruppe oder durch einen Rest
der Formel -NR⁸R⁹ substituiert ist,

25

worin

R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,

30

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl
oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinrest bilden,

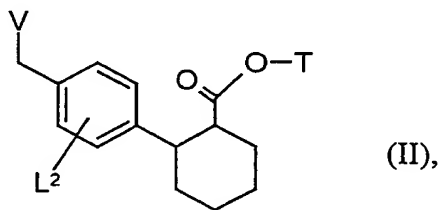
und

R^3 für einen Phenylrest steht,

und deren Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

L^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

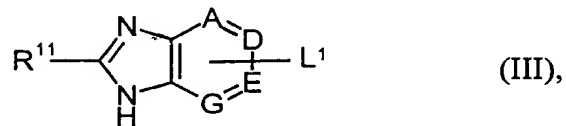
T für (C_1-C_4) -Alkyl, vorzugsweise für Methyl oder tert. Butyl steht,

und

V für eine typische Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom steht,

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

5



in welcher

10

A, D, E, G und L¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

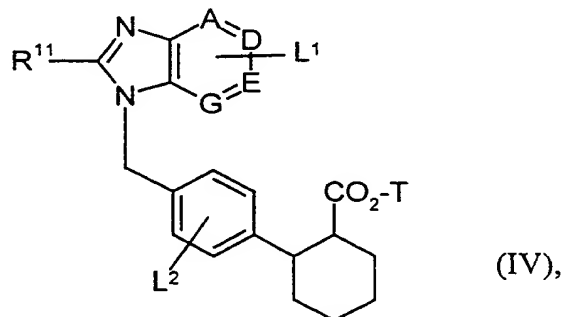
und

15

R¹ die in Anspruch 1 aufgeführte Bedeutung von R² hat, wobei Amino- und Hydroxyfunktionen gegebenenfalls durch typische Amino- bzw. Hydroxyschutzgruppen blockiert sind,

in inerten Lösemitteln, in Abhängigkeit der Definition von R¹ gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

20

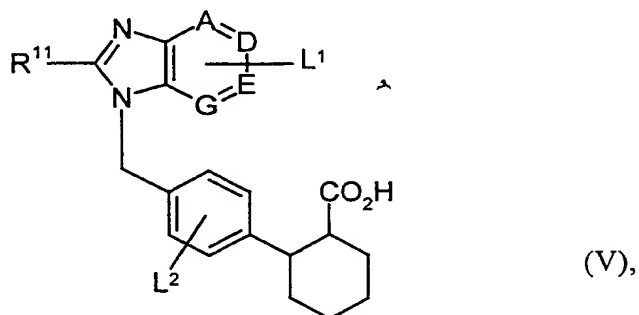


in welcher

R^{11} , A, D, E, G, L^1 , L^2 , und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

- 5 in einem nächsten Schritt mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (V)



in welcher

10

R^{11} , A, D, E, G, L^1 und L^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15 und abschließend nach bekannten Methoden mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

20

R^1 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

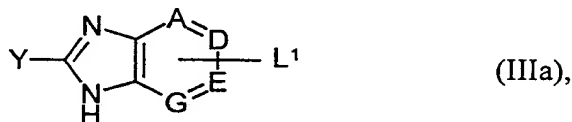
in inerten Lösemitteln umgesetzt,

und gegebenenfalls im Fall daß R^{11} eine der oben aufgeführten Schutzgruppen trägt, diese entweder bei der Hydrolyse zu den Säuren (IV) \rightarrow (V) oder nach Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) nach üblichen Methoden abspaltet,

oder

[B] im Fall, daß R^2 für einen direkt über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen, gesättigten Heterocyclus steht,

zunächst die oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)



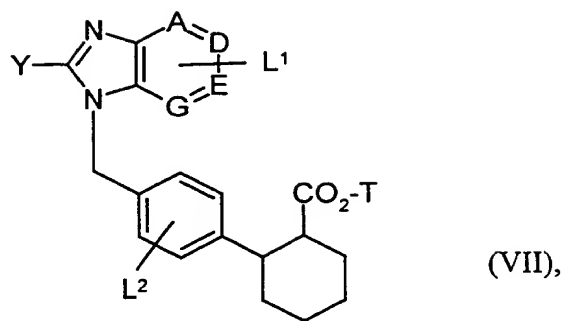
in welcher

A, D, E, G und L^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

Y für Halogen oder Mesyl, vorzugsweise für Chlor, Brom oder Mesyl steht,

in inerten Lösemitteln in die entsprechenden Verbindungen der Formel (VII)



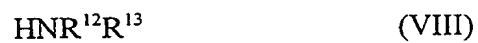
in welcher

Y, A, D, E, G, L¹, L² und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

in einem nächsten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

10

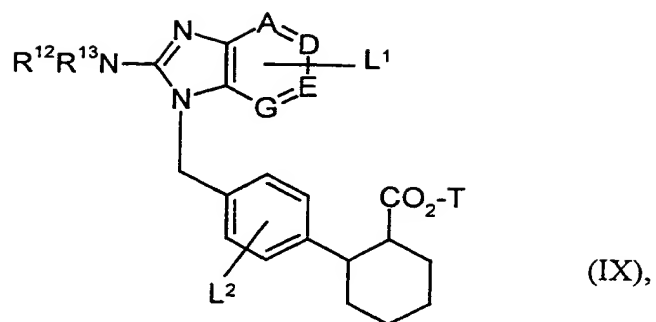


in welcher

R¹² und R¹³ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus gemäß der Definition von R² bilden,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

15



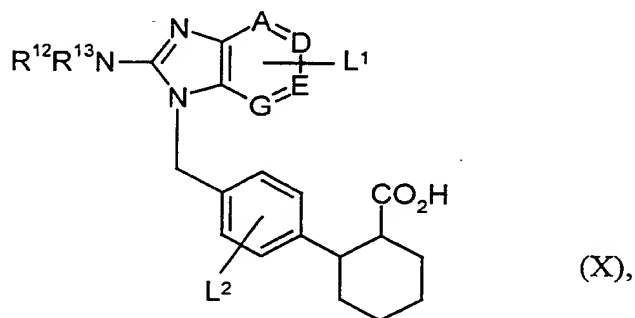
in welcher

A, D, E, G, L^1 , L^2 , R^{12} , R^{13} und T die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

in den nächsten Schritten, wie unter [A] beschrieben durch Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (X)

10



in welcher

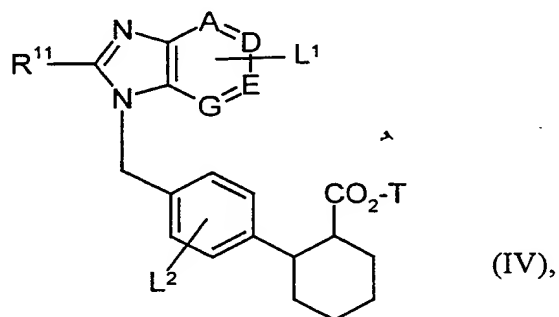
A, D, E, G, L^1 , L^2 , R^{12} und R^{13} die oben angegebene Bedeutung haben,

15

überführt,

und abschließend nach bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) umgesetzt.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

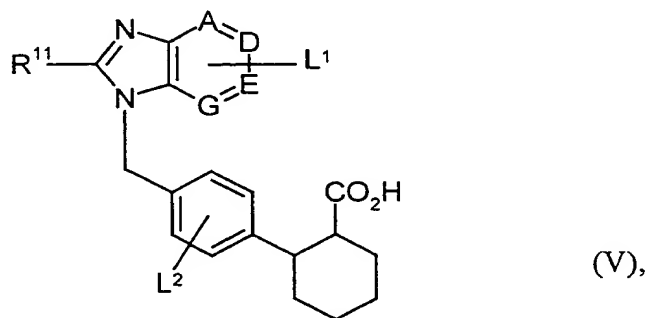


worin

A, D, E, G, L¹, L², R¹¹ und T die in den Ansprüchen 1 und 4 angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



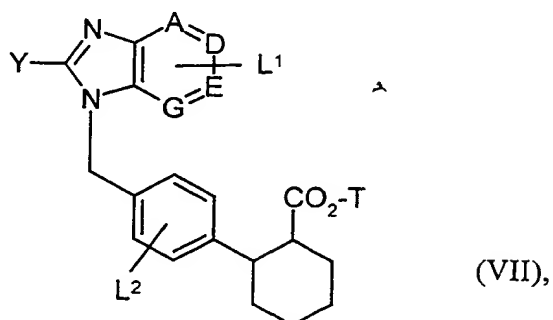
worin

A, D, E, G, L¹, L² und R¹¹ die in den Ansprüchen 1 und 4 angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze.

5

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



worin

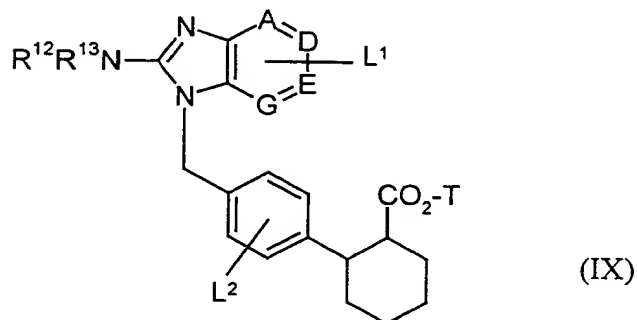
10

A, D, E, G, L¹, L², Y und T die in den Ansprüchen 1 und 4 angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze.

15

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

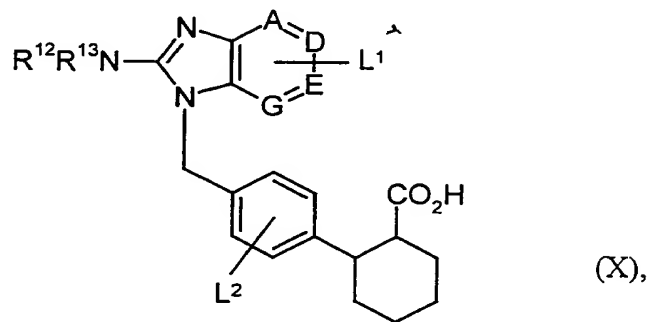


worin

A, D, E, G, L¹, L², R¹², R¹³ und T die in den Ansprüchen 1 und 4 angegebene Bedeutung haben,

5 und deren Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



10 worin

A, D, E, G, L¹, L², R¹¹ und R¹² die in den Ansprüchen 1 und 4 angegebene Bedeutung haben,

15 und deren Salze.

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen ungiftigen Träger oder Exzipienten.

20

11. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung als Arzneimittel in der Behandlung von Menschen und Tieren.

12. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 5 13. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von ischämischen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

Substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide der Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

